



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2012

---

## **Epithelial-mesenchymale Transition beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom**

Soltermann, Alex

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-012-1635-3>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-69044>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Soltermann, Alex (2012). Epithelial-mesenchymale Transition beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. Der Pathologe, 33(Suppl 2):311-317.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-012-1635-3>

## Epithelial-mesenchymale Transition beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

**Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom („non small cell lung carcinoma“, NSCLC) ist ein stark fibrosierender Tumor mit prominenter desmoplastischer Stromareaktion. Dieses Stroma wird im englischsprachigen Raum „tumor microenvironment“ (TME) genannt und enthält verschiedene nicht tumorale Zelltypen, darunter CAFs („cancer associated fibroblasts“), TAMs („tumor-associated macrophages“) und TECs („tumor endothelial cells“; [1]). Zusammen mit den Karzinomepithelien sind diese Zellen in eine kollagenhaltige extrazelluläre Matrix (ECM) eingebettet. Offensichtlich nehmen alle Komponenten am Tumorgeschehen aktiv teil, während ein konstantes reziprokes Signalling und Gewebe-Remodelling stattfindet.**

### Epithelial-mesenchymale Transition

Karzinomepithelien können in ihr eigenes Stroma über verschiedene Invasionsarten infiltrieren, über

- epithelial-mesenchymale Transition (EMT),
- amöboid,
- als kleine Kohorte oder
- zusammenhängender Verband [2].

Die EMT ist eine reversible morphologische Transdifferenzierung, bei der eine fibroblastoide Karzinomzelle entsteht [3]. Das membranäre Zelladhäsionsmolekül E-Cadherin wird dabei herunter-, das intermediäre Filament Vimentin aufreguliert. Damit löst sich die Zelle aus dem

Verband und wird wanderungsfreudiger. Diese Transdifferenzierung muss im Fall einer Metastasierung in ein anderes Organ wieder aufgehoben werden, andernfalls hätten z. B. Karzinommetastasen in der Leber immer eine sarkomatöide Differenzierung.

### Desmoplastisches Stroma

Der Ausdehnung und der Beschaffenheit des Stromas wird zunehmend prognostische Bedeutung zugeschrieben: Bei der neuen Entität MIA (minimal-invasives Adenokarzinom) ist eine zentrale Narbe mit einer Größe <5 mm mit gutem Überleben korreliert [4]. Beim Plattenepithelkarzinom der Lunge fand sich ein schlechteres Überleben bei Vorliegen eines fibrösen gegenüber einem dünnen Stroma [5]. Das fibröse Stroma ist definiert als flächenmäßig ausgedehnter als die umgebenden Karzinomverbände und plumpe Fibroblasten sowie „offene“ Fasern enthaltend. Das dünne Stroma ist gegenüber den Epithelien gering ausgeprägt und enthält nur wenige Kollagenfasern.

Für das Mammakarzinom wurde ein Superpixel-basierter Computeralgorithmus entwickelt, der zeigte, dass stromale Tumorcharakteristika stärker prognostisch sein können als epitheliale, wie z. B. der Kerngrad [6].

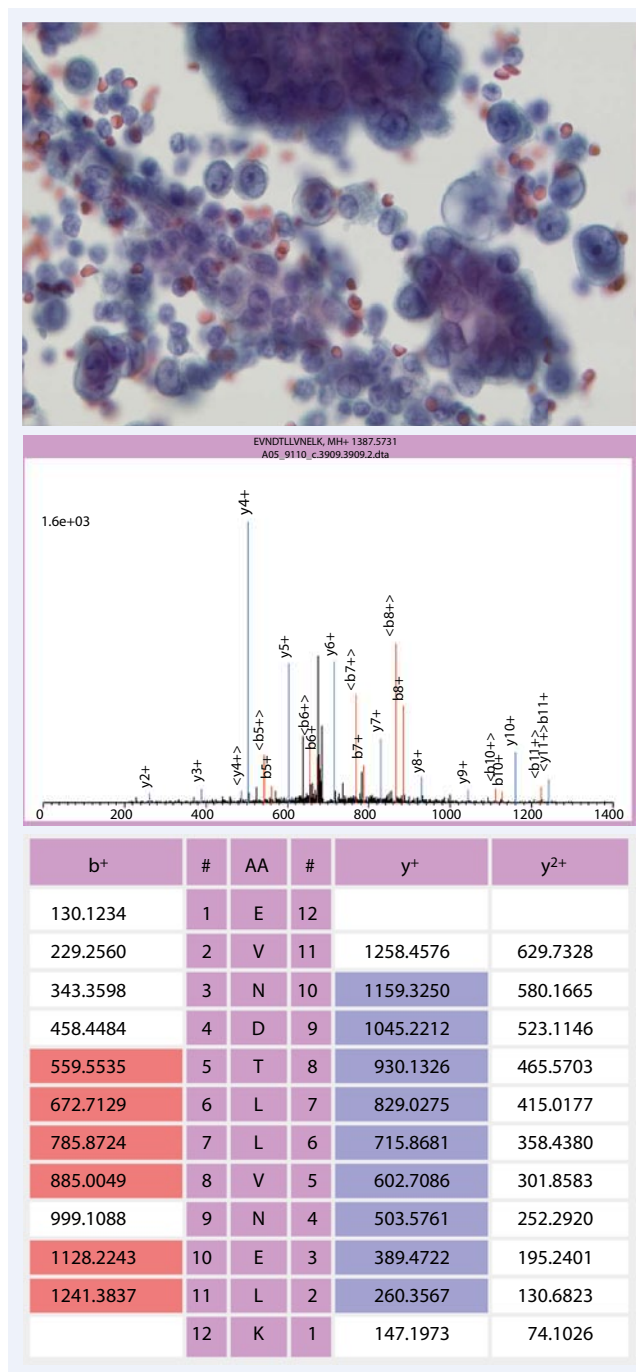
### N-Glykoprotein Periostin

Die extrazelluläre Matrix enthält verschiedene Strukturproteine, wie Kollagen und Elastin, spezialisierte Proteine, wie Fibronektin und Proteoglykan, sowie matritel-

läre Proteine [7]. Matritelproteine üben wichtige regulatorische Funktionen aus mittels direkter Bindung an Oberflächenrezeptoren, andere Matrixproteine und lösliche extrazelluläre Proteine. Diese Proteinfamilie besteht hauptsächlich aus Tenascin, Periostin, Osteopontin und Thrombospondin. Matritelproteine werden stark aufreguliert im Rahmen des tumoralen Remodellings, vor allem im sogenannten matritelären Raum, der topographisch dem Tumor-Stroma-Interface entspricht, d. h. der Stromazone, die unmittelbar an die Tumorzellen grenzt.

Periostin (POSTN) ist ein sezerniertes 93 kDa N-Glykoprotein der extrazellulären Matrix. Es weist Homologien auf zum Insektenadhäsionsmolekül Fasciclin 1 und wird induziert durch TGF- $\beta$  („transforming growth factor  $\beta$ “) oder BMP-2 („bone morphogenic protein 2“). POSTN wurde ursprünglich in Osteoblasten identifiziert und ist verantwortlich für die Knochenbildung sowie die Zahn- und Herzentwicklung. Exprimiert ist es im periodontalen Ligament, im Periost, in den Herzklappen und in Geweben unter mechanischem Stress, z. B. in der Heilungsphase eines Herzinfarktes. Eine erhöhte Proteinexpression wurde in zahlreichen Tumoren beobachtet, so in Karzinomen des Ovars, der Mamma, des Kolons, des Pankreas und des HNO-Traktes, ferner in Melanomen und Neuroblastomen (Review in [8]).

Im Stroma ist Periostin ein wichtiger Organisator der extrazellulären Matrix. Durch Periostin-vermittelten vermehrten Einbau von Tenascin-C wird eine dichte maschenartige ECM-Struktur gebildet. Die Ablagerung von



## Validierung von Periostin und L1CAM

Zur Validierung möglicher neuer Biomarker wurde aus Operationspräparaten ein NSCLC-TMA angefertigt (n=532 Patienten, je zwei Stenzen pro Patient). Die Kohorte setzte sich zusammen (je hälftig) aus Adeno- und Plattenepithelkarzinomen sowie einigen adenosquamösen Karzinomen. Großzellige oder sarkomatoide Karzinome wurden nicht eingeschlossen. Die Immunreaktivität von Periostin wurde von zwei Pathologen semiquantitativ (0–3) in den Tumorepithelien und im peritumoralen Stroma bestimmt (■ **Abb. 2**) und verglichen mit dem weiteren EMT-Marker Vimentin sowie den klassischen Desmoplasieproteinen Kollagen und Elastin.

Von allen diesen Proteinen korrelierte Periostin am besten mit Parametern der Tumorprogression: Eine starke Expression von sowohl epitheliale als auch stromalem Periostin war assoziiert mit größerem Tumor, höherem pT, höherem Stadium und schlechterem Überleben, daneben mit einer plattenepithelialen Differenzierung. Viel stromales Periostin war zusätzlich assoziiert mit Metastasierung pM1 und intratumoralen Gefäßinvasion. Eine hohe Expression von Vimentin korrelierte mit einem höheren Tumorgrad [14]. Insgesamt fand sich in fast 50% der NSCLC eine zumindest fokale Expression von Periostin oder Vimentin im Zytoplasma von unmittelbar ans Stroma grenzenden Karzinomzellen – dies in Abwesenheit eigentlicher sarkomatoider Differenzierung.

Wir analysierten zusätzlich L1CAM, ein neuronales Zelladhäsionsmolekül, das an der Invasionsfront von verschiedenen Karzinomen, z. B. dem kolorektalen Karzinom, aufreguliert ist (Review in [15]). 25% der NSCLC exprimierten L1CAM, eine solche Expression war assoziiert mit intratumoralen Gefäßinvasion und Aufregulation der EMT-Marker Vimentin und Slug sowie Verlust von E-Cadherin [16]. Weiter konnten wir zeigen, dass eine hohe Dichte von intratumoralen Makrophagen (TAMs) assoziiert ist mit höherem Tumorgrad, höherer Expression von Vimentin und Periostin sowie Verlust von E-Cadherin [17].

Pathologe 2012 · [Suppl 2] 33:311–317 DOI 10.1007/s00292-012-1635-3  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

A. Soltermann

## Epithelial-mesenchymale Transition beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

### Zusammenfassung

Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist ein stark fibrosierender Tumor mit Ausbildung eines prominenten desmoplastischen Stromas. Die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) ist eine der Hauptinvasionsarten. Mittels Massenspektrometrie identifizierten wir das stromale N-Glykoprotein Periostin in Pleuraergüssen von Lungenadenokarzinomen. Die immunhistochemische Validierung auf einem NSCLC-Tissue-Microarray sowie auf Großschnitten zeigte, dass Periostin an der Invasionsfront stark aufreguliert wird, sowohl in den Tumorepithelien als auch im umgebenden matrizellulären Stroma. Im Vergleich zu Kollagen, Elastin oder Vimentin war Periostin am engsten assoziiert mit Parametern der Progression, wie größerer

Tumor oder höheres Stadium, mit dem Plattenepithelkarzinom und mit schlechterem Überleben. Eine Assoziation mit Letzterem wurde auch für das Zelladhäsionsmolekül L1CAM gefunden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das NSCLC-Wachstum assoziiert ist mit vermehrter Stromabildung und Aufregulation von EMT-Markern an der Invasionsfront. Die Invasionsfront könnte eine topographisch wichtige Region für eine zielgerichtete Therapie gegen Stroma oder EMT sein.

### Schlüsselwörter

Periostin · Neoplasien · Maligner Pleuraerguss · Bronchialkarzinom · Desmoplastisches Stroma

## Epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer

### Abstract

Non-small cell lung carcinoma (NSCLC) is a highly fibrotic malignancy, which exhibits a prominent desmoplastic stroma. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is one of the main modes of carcinoma invasion. We identified the stromal N-glycoprotein periostin by mass spectrometry of lung adenocarcinoma pleural effusions. Validation on a NSCLC tissue microarray and on tumor whole sections by immunohistochemistry indicated that periostin is strongly upregulated at the invasive front in both tumor epithelia and the surrounding matricellular space. In comparison to collagen, elastin and vimentin, periostin was found to be most closely associated with parameters of tumor progression such

as larger size and higher stage, with the squamous cell histotype, and with decreased survival. An association with decreased survival was also found for the cell adhesion molecule L1CAM. In conclusion, enlargement of NSCLC tumors is associated with an increase of desmoplastic stroma and concomitant upregulation of EMT markers at the invasive front. The tumor-stroma interface may be a candidate topographic region for stroma- or EMT-directed therapy.

### Keywords

Periostin · Neoplasms · Pleural effusion, malignant · Lung cancer · Desmoplastic stroma

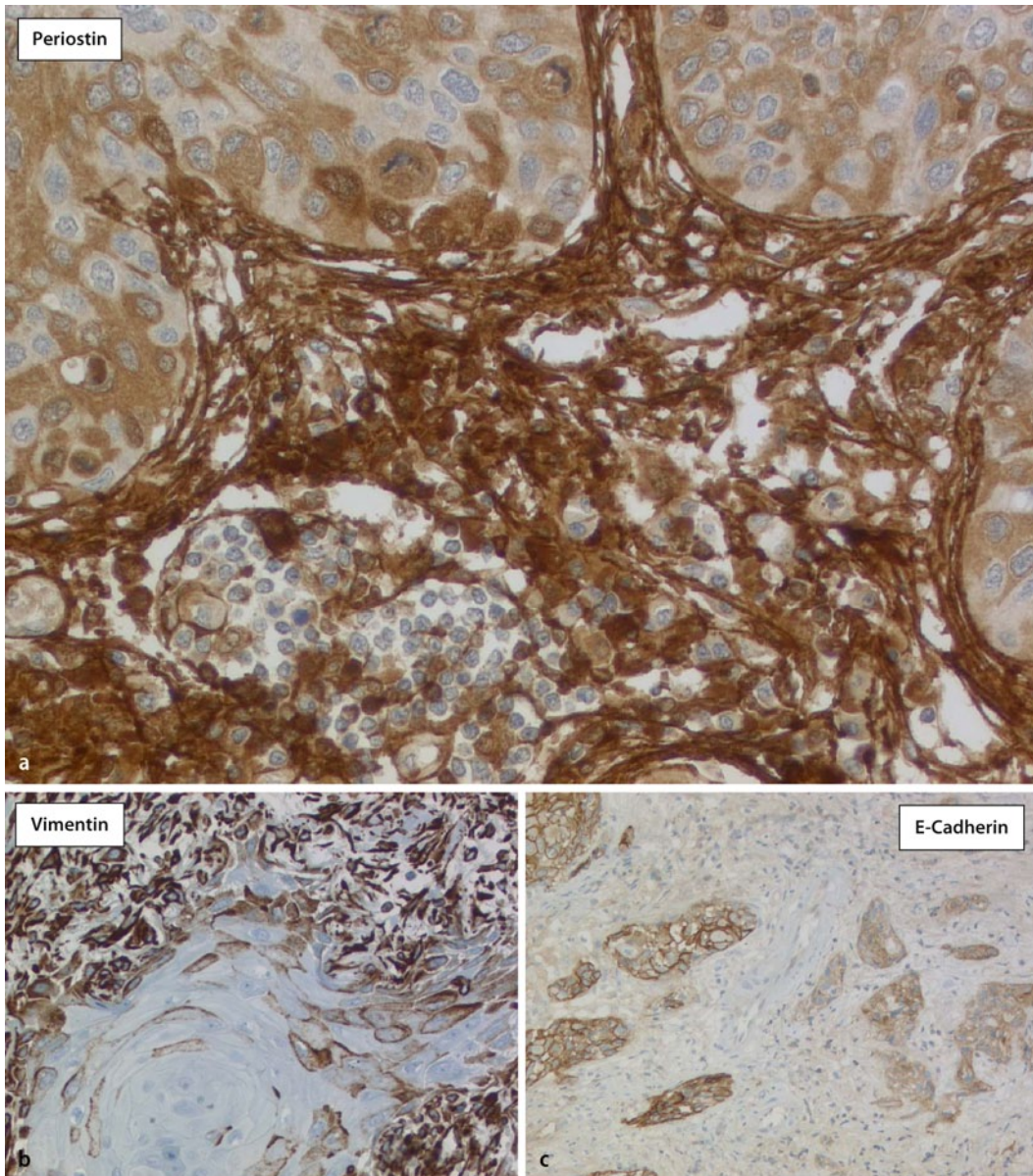
## Charakterisierung der Invasionsfront auf Großschnitten

Die Resultate der TMA-Validierung sprechen für die Hypothese, dass größere Tumoren immer mehr desmoplastisches Stroma bilden. Allerdings ist die Mikroarchitektur eines Lungenkarzinoms komplex und nicht vollständig darstellbar auf TMA-Stanzen (■ **Abb. 3**). Wir wiederholten deshalb die Periostin-Immunhistochemie auf Tumor-Großschnitten von je 15 Adeno- und Plattenepithelkarzino-

men, von denen auch Gefrierewebe vorhanden war. Eine hohe Proteinexpression in den Karzinomzellen wie im umgebenden Stroma korrelierte wiederum mit einem größerem Tumor und dem Plattenepithelkarzinom, ferner mit einem höheren Grad [18].

Interessanterweise fand sich für Periostin ein Expressionsgradient vom unmittelbaren Tumor-Stroma-Interface, dem matrizellulären Raum, der auch die Pseudobasalmembran enthält, zu tumorferneren Stromaarealen bzw. tumorfreien zentralen Narben. Deutliche Unterschie-





**Abb. 2** ◀ Plattenepithelkarzinom, immunhistochemische Färbung für Periostin, Vimentin und E-Cadherin. **a** Periostin ist exprimiert in den Tumorepithelien, einschließlich Mitosen, sowie im fibrillären Stroma des extrazellulären Raumes. **b** Das gleiche Muster findet sich für Vimentin, das als intermediäres Filament aber in den Fibroblasten liegt. **c** Leichter Verlust von membranärem E-Cadherin mit zunehmender Invasionstiefe

de fanden sich auch in der Dichte von Kollagen- vs. Elastin-Fibrillen. Es kann davon ausgegangen werden, dass das heterotope und reziproke Signalling vorwiegend im extrazellulären Raum stattfindet und Proteine wie Periostin oder Tenascin eine wichtige Rolle innehaben bei der Ausdehnung von Karzinomverbänden in ihr eigenes neugebildetes Stroma. In weiter entfernter älterer Kollagenfibrose scheint Periostin von geringerer Bedeutung zu sein bzw. das Epitop wird eventuell maskiert durch andere Fasern. Innerhalb der Karzinomverbände ließ sich für LICAM ebenfalls ein Gradient feststellen: Tumorzellen, die unmittelbar ans Stroma grenzten, zeigten eine konkomitante

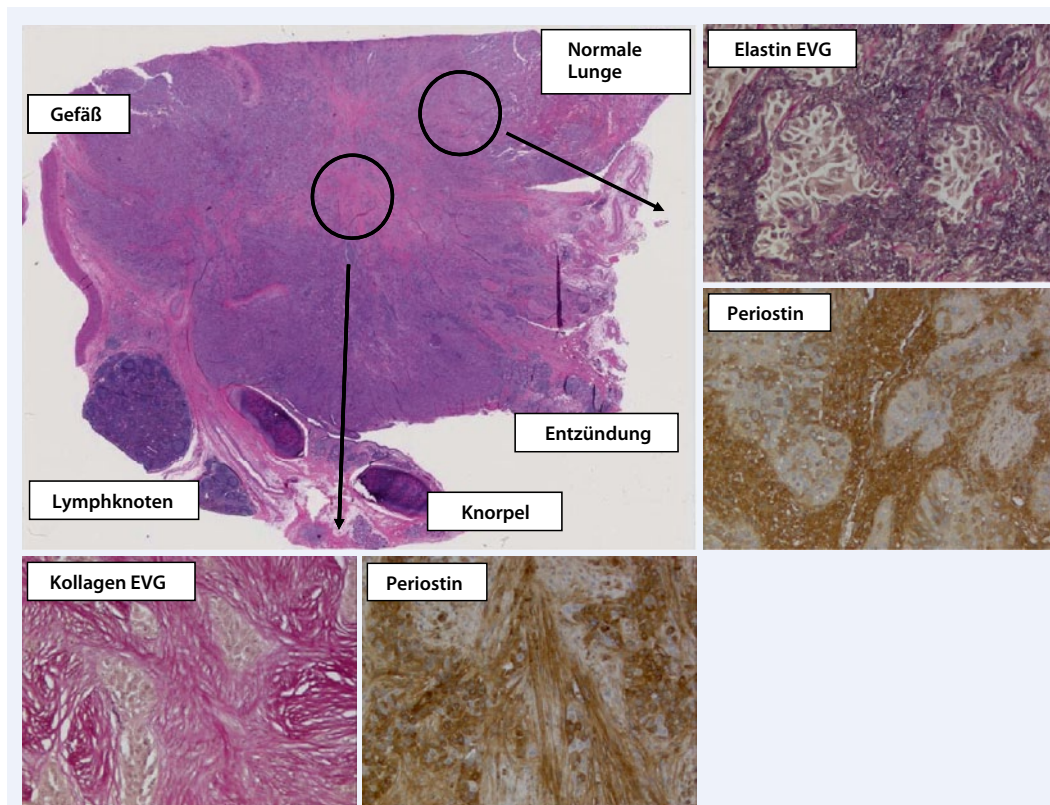
Aufregulation für LICAM, Slug und Vimentin, während zentrale Anteile E-Cadherin-positiv waren (■ Abb. 4).

### Periostin-Isoformen

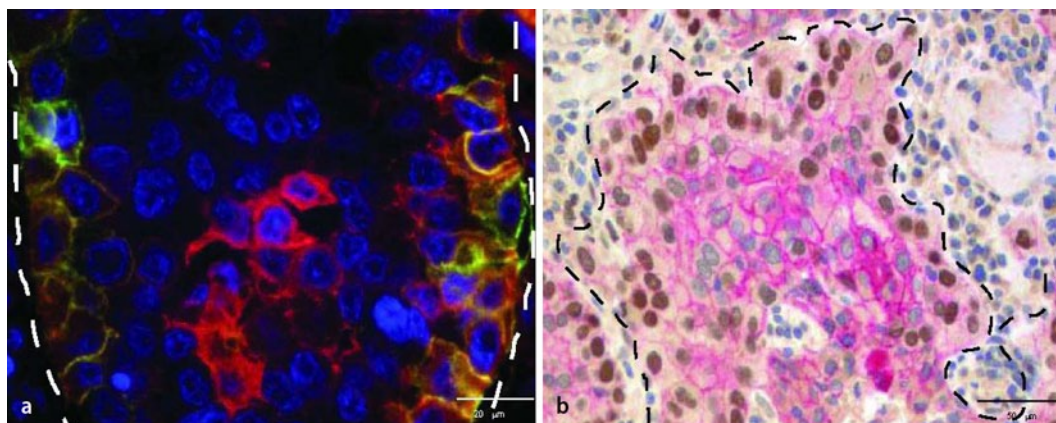
Von Periostin waren bisher vier Isoformen bekannt, Isoform 4 ist beim Harnblasenkarzinom mit erhöhter Invasivität assoziiert [19]. Wir führten deshalb eine quantitative sowie isoformenspezifische RT-PCR-Analyse auf den oben erwähnten NSCLC-Gefriergeweben sowie auf parallelen Nierenzellkarzinomproben durch. Die qRT-PCR zeigte, dass Periostin-mRNA höher ist im NSCLC als in der korrespondierenden normalen Lunge

[18]. In der Sequenzanalyse fanden sich acht Isoformen in der fetalen Lunge, in den NSCLCs und in korrespondierender normaler Lunge aber nur fünf. Das spricht für eine Splice-spezifische Regulation während der Embryogenese (■ Tab. 1). Vier dieser acht Isoformen sind neu. Eine weitere neue Isoform wurde nur im Nierenzellkarzinom gefunden [20]. Mittels Laser-Capture-Mikrodissektion konnten wir zeigen, dass Periostin-mRNA sowohl in den Karzinomepithelien als auch in den stromalen Fibroblasten gebildet wird, was gegen den früher postulierten passiven Influx spricht. Die genaue Funktion und der prozentuale Anteil dieser Isoformen ist bisher nicht bekannt.





**Abb. 3** ◀ Mikroarchitektur eines Plattenepithelkarzinoms der Lunge, HE-Großschnitt. Der Tumor enthält mehrere, eher zentrale Flecken von narbiger Fibrose. In der Peripherie verschiedene Umgebungsstrukturen: Lungenparenchym mit Retentionspneumonie, größere Blutgefäße, Lymphknoten bzw. lymphofollikuläre Entzündung und Knorpelspangen. Unten/rechts: Trotz großer Unterschiede in der Kollagen- und Elastin-Fibrillogenese hat die gesamte Oberfläche eine etwa gleiche Immunreaktivität für Periostin



**Abb. 4** ◀ **a** Doppelimmunfluoreszenz für L1CAM und E-Cadherin an der Invasionsfront. L1CAM ist in den Epithelien am Tumor-Stroma-Übergang exprimiert. Das Umgekehrte gilt für E-Cadherin. **b** Doppelimmunhistochemie für den EMT-Transkriptionsfaktor Slug und E-Cadherin

## Tumorspezifische Stromatherapie

Die Chemotherapie eines Karzinoms zielt meistens auf die Tumorepithelien ab, speziell auf die bekannten prädiktiven genetischen Alterationen. Allerdings gibt es inzwischen Inhibitoren der Neoangiogenese wie Bevacizumab, d. h. grundsätzlich käme auch eine kombinierte „Tumor-Microenvironment-Therapie“ in Frage. Da solide Tumoren meistens ein kräftiges Stroma mit hoher metabolischer Aktivität entwickeln, ist die Identifizierung onkofetaler Isoformen von fibrillären

Stromaproteinen ein möglicher Weg, um einen Inhibitor pharmakodynamisch mit guter Spezifität und therapeutischer Breite in ein Karzinom, aber nicht ins Normalgewebe zu bringen. In klinischer Erprobung beim metastasierten Melanom, beim M. Hodgkin und bei soliden Tumoren sind zurzeit zwei humane monoklonale sc-Fv („single chain variable fragment“)-Antikörper:

- L19 gegen Fibronektin-EDB, eine onkofetale Isoform mit extrazellulärer Domäne B, und
- F16 gegen Tenascin-C mit ebensolcher A1 Domäne.

Beide Antikörper zeigten eine robuste stromale Immunreaktivität auf Gefrierschnitten von NSCLC- und Mesotheliomgewebe unserer Biobank [21].

Im Mausmodell war der L19-Antikörper um die neoangiogenetischen Tumorgefäße lokalisiert und führte zu einer selektiven Zerstörung der Tumorgefäße nach Laser-Aktivierung eines Photosensitizer-Konjugates [22]. Eine Tumorerstörung kann auch durch Kopplung an Interleukin-2 oder <sup>131</sup>Jod erreicht werden. Periostin ist wie Tenascin-C ein matrizelluläres Protein und eine mögliche Zielstruktur, die über Blutgefäße, z. B. über die

**Tab. 1** Periostin-Isoformen, die in Gefriergeweben von nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen, korrespondierender normaler Lunge, fetaler Lunge und Nierenzellkarzinomen detektiert wurden

Iso-form	ID EMBL-EBI	Transcript (bp)	Ampli-con (bp)	Pepti-de (aa)	Mass (kDa)	Exons mis-sing	Fe-tal	NSCLC	Nor-mal
1	D13666	3213	624	836	93,314	None	+	–	–
2	D13665	3077	453	779	87,021	17, 18	+	+	+
3	AY140646	2360	459	781	87,254	17, 21	+	+	+
4	AY918092	2958	369	751	83,850	17, 18, 21	+	+	+
5	–	–	540	–	–	21	+	–	–
6	–	–	534	–	–	18	–	–	–
7	–	–	363	–	–	17, 18, 19	+	+	+
8	–	–	279	–	–	17–19, 21	+	+	+
9	–	–	450	–	–	18, 21	+	–	–

Iso-form	Exons
1	1–13
2	1–13
3	1–13
4	1–13
5	1–13
6	1–13
7	1–13
8	1–13
9	1–13

Die Isoformen 1–4 waren bekannt, die Formen 5–9 sind neu, die Isoform 6 findet sich nur beim Nierenzellkarzinom.

Nierenarterie, erreicht werden kann [23]. Das Protein wird in vielen Tumoren stark aufreguliert. Ein Antikörper mit der notwendigen hohen Affinität müsste wahrscheinlich gegen den N-Terminus (bis Exon 16) gerichtet sein, denn dort liegen die stark immunogenen und konservierten FAS-Domänen. Allerdings werden die verschiedenen Isoformen durch Austausch von Exon-Kassetten im C-Terminus (Exon 17–23) gebildet, der damit für die hohe Plastizität in der Evolution verantwortlich ist [24].

### Fazit für die Praxis

- Ein Großteil der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome zeigt an der Invasionsfront eine Expression von mesenchymalen Markern wie Periostin oder Vimentin (epithelial-mesenchymale Transformation, EMT); Zellen mit EMT-Phänotyp müssen als erhöht invasiv betrachtet werden.

- Die Aufregulation von EMT-Proteinen korreliert nicht unbedingt mit einer fibroblastoiden Morphologie bzw. einer sarkomatoiden Differenzierung, vielmehr handelt es sich um eine „biochemische“ EMT.
- Die „biochemische“ EMT ist grundsätzlich reversibel, z. B. in Fremdorganmetastasen.
- Faserzusammensetzung und Ausdehnung des Stromas bzw. der zentralen Narbe sind von prognostischer, wahrscheinlich auch von prädiktiver Bedeutung.
- Ein ausgedehntes fibrilläres Stroma mit plumpen Fibroblasten ist metabolisch aktiv und mit schlechterem Überleben assoziiert.
- Der matrizelluläre Raum unmittelbar an der Grenze zu den Tumorepithelien ist der bevorzugte Ort für reziprokes Signalling. Die Etablierung eines solchen Raumes ist wichtig für die Entstehung einer Metastasennische in einem Fremdorgan.

### Korrespondenzadresse



#### PD Dr. A. Soltermann

Institut für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich  
Schmelzbergstr. 12, 8091  
Zürich, Schweiz  
alex.soltermann@usz.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.  
The supplement this article is part of is not sponsored by the industry.

### Literatur

- Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144:646–674
- Yilmaz M, Christofori G, Lehenbre F (2007) Distinct mechanisms of tumor invasion and metastasis. Trends Mol Med 13:535–541
- Mimeault M, Batra SK (2007) Interplay of distinct growth factors during epithelial mesenchymal transition of cancer progenitor cells and molecular targeting as novel cancer therapies. Ann Oncol 18:1605–1619
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al (2011) International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 6:244–285
- Takahashi Y, Ishii G, Taira T et al (2011) Fibrous stroma is associated with poorer prognosis in lung squamous cell carcinoma patients. J Thorac Oncol 6:1460–1467
- Beck AH, Sangoi AR, Leung S et al (2011) Systematic analysis of breast cancer morphology uncovers stromal features associated with survival. Sci Transl Med 3:108ra113
- Matsui Y, Morimoto J, Ueda T (2010) Role of matrix proteins in cardiac tissue remodeling after myocardial infarction. World J Biol Chem 1:69–80
- Kudo Y, Siriwardena BS, Hatano H et al (2007) Periostin: novel diagnostic and therapeutic target for cancer. Histol Histopathol 22:1167–1174
- Kii I, Nishiyama T, Li M et al (2010) Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture. J Biol Chem 285:2028–2039
- Maruhashi T, Kii I, Saito M, Kudo A (2010) Interaction between periostin and BMP-1 promotes proteolytic activation of lysyl oxidase. J Biol Chem 285:13294–13303
- Yan W, Shao R (2006) Transduction of a mesenchyme-specific gene periostin into 293 T cells induces cell invasive activity through epithelial-mesenchymal transformation. J Biol Chem 281:19700–19708
- Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E et al (2012) Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. Nature 481:85–89
- Soltermann A, Ossola R, Kilgus-Hawelski S et al (2008) N-glycoprotein profiling of lung adenocarcinoma pleural effusions by shotgun proteomics. Cancer 114:124–133

- 
14. Soltermann A, Tischler V, Arbogast S et al (2008) Prognostic significance of epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transition protein expression in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 14:7430–7437
  15. Schäfer MK, Altevogt P (2010) L1CAM malfunction in the nervous system and human carcinomas. *Cell Mol Life Sci* 67:2425–2437
  16. Tischler V, Pfeifer M, Hausladen S et al (2011) L1CAM protein expression is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 10:127
  17. Bonde AK, Tischler V, Kumar S et al (2012) Intratumoral macrophages contribute to epithelial-mesenchymal transition in solid tumors. *BMC Cancer* 12:35
  18. Morra L, Rechsteiner M, Casagrande S et al (2012) Characterization of periostin isoform pattern in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 76:183–190
  19. Kim CJ, Isono T, Tambe Y et al (2008) Role of alternative splicing of periostin in human bladder carcinogenesis. *Int J Oncol* 32:161–169
  20. Morra L, Rechsteiner M, Casagrande S et al (2011) Relevance of periostin splice variants in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 179:1513–1521
  21. Pedretti M, Soltermann A, Arni S et al (2009) Comparative immunohistochemistry of L19 and F16 in non-small cell lung cancer and mesothelioma: two human antibodies investigated in clinical trials in patients with cancer. *Lung Cancer* 64:28–33
  22. Palumbo A, Hauler F, Dziunycz P et al (2011) A chemically modified antibody mediates complete eradication of tumours by selective disruption of tumour blood vessels. *Br J Cancer* 104:1106–1115
  23. Castronovo V, Waltregny D, Kischel P et al (2006) A chemical proteomics approach for the identification of accessible antigens expressed in human kidney cancer. *Mol Cell Proteomics* 5:2083–2091
  24. Hoersch S, Andrade-Navarro MA (2010) Periostin shows increased evolutionary plasticity in its alternatively spliced region. *BMC Evol Biol* 10:30

Hier steht eine Anzeige.